

AUS DER NEUROLOGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK ZÜRICH

(DIREKTOR: PROF. DR. G. BAUMGARTNER)

ARBEIT UNTER DER LEITUNG VON PROF. DR. F. JERUSALEM

**SELEKTIVE MUSKELFASERTYPANOMALIEN BEI
NEUROMUSKULÄREN ERKRANKUNGEN**

Eine Analyse von 124 konsekutiven histochemisch bearbeiteten Biopsien

Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich**

vorgelegt von

CARLO TOSI

VON ARANNO (TI)

Gehnemigt auf Antrag von Prof. Dr. G. Baumgartner

ZÜRICH 1976

1977



Original Investigations

Selektive Muskelfasertypomanomalien bei neuromuskulären Erkrankungen

Eine Analyse von 124 konsekutiven histochemisch bearbeiteten Biopsien

C. Tosi* und F. Jerusalem

Neurologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. G. Baumgartner)
und Neurologische Poliklinik (Leiter: Prof. Dr. F. Jerusalem) der Universität Zürich,
Römisstraße 100, CH-8091, Zürich, Schweiz

Selective Muscle Fiber Type Anomalies in Neuromuscular Disorders

An Analysis of 124 Consecutive Muscle Biopsies

Summary. The following parameters were measured and calculated in 124 consecutive muscle biopsies: mean fiber diameter, standard deviation, percentage of type I and Type II fibers, variability coefficient, hypertrophy and atrophy factor. Twenty percent of the histometrically analyzed biopsies showed a type II atrophy and four percent a type I atrophy.

Type II atrophy was found particularly in the following disorders: collagen vascular diseases, steroid myopathies, cachexia and as a result of inactivity. Some neurogenic processes also demonstrated a selective type II atrophy. The combination of a grouped type II atrophy with a type I hypertrophy is characteristic of chronic and usually heredodegenerative disorders of the motoneurons. The presence of a selective type II atrophy argues against a genetically determined muscular dystrophy. A mixed atrophy classified here as strong or very strong primarily suggests a neuropathy. A selective type I hypertrophy has been found exclusively in neurogenic processes, and type II hypertrophy predominantly in the cases of chronic heredodegenerative neurogenic and primarily myopathic diseases.

An increase of the variability coefficient of both types of muscle fibers is more frequent and pronounced in neurogenic processes than in myopathic syndromes. Type II fibers show a selective increase in the variability coefficient considerably more often than type I fibers. In contrast to other reports we seldom found a fiber type predominance or a pathological type-grouping. Only two out of five biopsies with pathological fiber type-grouping were definitely neurogenic.

In special cases the histometric analysis of muscle fiber types improves the diagnostic efficiency of muscle biopsies.

Key words: Muscle fiber type anomalies – Selective muscle fiber atrophy and hypertrophy – Grouping of muscle fibers – Preponderance of a muscle fiber type.

* Als Dissertation von C. Tosi der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich vorgelegt

Zusammenfassung. 124 konsekutive Muskelbiopsien wurden analysiert. 20% der histometrisch analysierten Biopsien zeigen eine Typ II-Atrophie und nur 4% eine Typ I-Atrophie.

Die Typ II-Atrophie wird besonders bei Erkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen, bei Steroidmyopathie, bei Kachexie und Folge von Inaktivität gefunden. Auch vereinzelte neurogene Prozesse zeigen eine selektive Typ II-Atrophie. Die Kombination einer gruppierten Typ II-Atrophie mit einer Typ I-Hypertrophie charakterisiert chronische, meist heredodegenerative Denervationsprozesse. Das Vorhandensein einer selektiven Typ II-Atrophie läßt eine genetisch determinierte Myopathie weitgehend ausschließen.

Eine starke und eine sehr stark gemischte Atrophie läßt in erster Linie eine Neuropathie annehmen.

Eine selektive Typ I-Hypertrophie wurde ausschließlich bei neurogenen Prozessen und eine Typ II-Hypertrophie ganz überwiegend bei chronisch heredodegenerativen neuralen und primär myopathischen Erkrankungen gefunden.

Eine Erhöhung des Variationskoeffizienten beider Muskelfasertypen ist bei neurogenen Prozessen häufiger und stärker als bei myogenen Gewebssyndromen. Der Typ II zeigt wesentlich häufiger eine selektive Erhöhung des Variationskoeffizienten als der Typ I.

Gegenüber den Literaturangaben haben wir selten ein Vorherrschen eines Fasertyps oder pathologische Gruppierungen gefunden. Nur 2 von 5 Biopsien mit pathologischen Gruppierungen waren sicher neurogen.

Die histometrische Analyse beider Muskelfasertypen verbessert die diagnostische Effizienz der Muskelbiopsien.

Die Unterteilung des quergestreiften Muskelgewebes in rote (Typ I) und weiße (Typ II) Fasern und entsprechend ihren Funktionseigenschaften in tonische und phasische Muskelfasern wurde bereits im vorigen Jahrhundert eingeführt (Ranvier, 1880; Grützner, 1884; Kölliker, 1857). Inzwischen sind zahlreiche morphologische, physiologische und biochemische Daten der Muskelfasertypen bekannt (Tabelle 1) und weitere Unterteilungen der Fasertypen vorgenommen worden (Dubowitz und Pearce, 1960; Stein und Padykula, 1962; Romanul, 1964; Peter, 1973; Heene, 1972).

Die moderne Myopathologie kommt ohne die histochemische Identifizierung der verschiedenen Muskerfasertypen und ohne eine Prüfung, ob selektive Fasertypenomalien vorhanden sind, nicht mehr aus. Entsprechende Beschreibungen und Befunde der Fasertypen und eventuell vorhandener Fasertypenomalien sind Bestandteile jeder Beurteilung einer Muskelbiopsie, so daß entsprechende Grundkenntnisse für den klinisch tätigen Arzt, der sich mit der diagnostischen Abklärung neuromuskulärer Erkrankungen befaßt, unentbehrlich sind. Für diese klinisch-diagnostischen Bedürfnisse kommt man vorläufig mit der Unterteilung in die Muskelfasertypen I und II aus.

Im folgenden geben wir eine Übersicht über selektive Muskelfasertypenomalien, die in 124 konsekutiven Muskelbiopsien gefunden wurden.

Tabelle 1. Eigenschaften der Muskelfasertypen I und II

	Typ I	Typ II
Glykogen	+	+++
Neutralfett	+++	+
<i>Enzyme</i>		
Oxidativ, z. B.		
NADH-Dehydrogenase	+++	+
Succinat-Dehydrogenase	+++	+
Glycerophosphat-Dehydrogenase	+	+++
Myofibrilläre ATPase (PH 9,4)	+	+++
Phosphorylase	+	+++
Energiequelle	Krebszyklus oxidativ	anaerobe Glykolyse
Kontraktile Eigenschaften	langsam tonisch	schnell phasisch

Material

Analysiert wurden 124 konsekutive Muskelbiopsien. Die klinischen Diagnosen sind in der Tabelle 2 dargestellt. Die Mehrzahl der Biopsien stammen aus dem Mm. quadriceps, deltoideus, triceps surae und biceps brachii, seltener wurden die Mm. peroneus longus und brevis, tibialis anterior, rectus abdominis und gluteus maximus biopsiert. Die Präparation und Verarbeitung des Gewebes für die Lichtmikroskopie, Histochemie, Phasenkontrastmikroskopie und Elektronenmikroskopie erfolgte nach einer früher beschriebenen Methode (Jerusalem und Bischhausen, 1975).

Bei allen Biopsien wurden folgende Färbungen und Reaktionen durchgeführt: Hämatoxylin-Eosin, Gomöri-Trichrom, PAS, Oil-red-O, Nikotinamid-adenin-dinukleotid-Dehydrogenase, myofibrilläre ATPase und saure Phosphatase.

Die Biopsien wurden histometrisch analysiert, und zwar wurden die Durchmesser von Typ I- und Typ II-Fasern in Schnitten, bei denen die myofibrilläre ATPase (Ph 9,4) dargestellt war, gemessen. Als Durchmesser galt der kleinere von den zwei größten senkrecht zueinanderstehenden Durchmessern (Abb. 6).

Für diese Messungen an ca. 200 Muskelfasern pro Biopsie wurden zufällig ausgewählte Schnittareale photographiert und 192fach vergrößert. Folgende Daten wurden für jede Biopsie bestimmt: Prozentzahl der Typ I- und Typ II-Fasern, mittlerer Durchmesser und Standardfehler der zwei Muskelfasertypen, Variationskoeffizient (Dubowitz und Brooke, 1973) und Atrophie-Hypertrophie-Faktor (Brooke und Engel, 1969₂).

Als Kontrollwerte galten die Daten von Brooke und Engel (1969₁, 1969₂, 1969₄), Jennekens et al. (1971_a), Polgar et al. (1973), Johnson et al. (1973_{a,b}).

Der Variationskoeffizient wurde wie folgt berechnet: Standardabweichung $\times$ 1000, dividiert durch den mittleren Faserdurchmesser. Um einen besseren Überblick zu erhalten, wurden die pathologischen Variationskoeffizienten in leicht (250—350), mittel (350—500) und stark (über 500) aufgeteilt.

Der Atrophiefaktor (AF) und der Hypertrophiefaktor (HF) wurden nach Brooke u. Engel (1969₂) bestimmt. Bei Männern erhalten alle Muskelfasern mit einem Durchmesser zwischen 30 und 40 μ m einen Atrophiewert von 1, Fasern zwischen 20 und 30 μ m einen Atrophiewert von 2, solche zwischen 10 und 20 μ m einen Atrophiewert von 3 und solche zwischen 0 und 10 μ m einen Atrophiewert von 4. Hypertrophische Fasern zwischen 80 bis 90 μ m haben einen Hypertrophiewert von 1, solche zwischen 90 und 100 μ m einen Wert von 2, ect. Die Summe der einzelnen Atrophie- bzw. Hypertrophiewerte, geteilt durch die Anzahl der Fasern des entsprechenden Typs,

Tabelle 2. Klinische Diagnosen der 124 ausgewerteten Biopsien

	Anzahl
<i>Neurogene Erkrankungen</i>	31
Spinale Muskelatrophie	11
Amyotrophische Lateralsklerose	1
Roussy-Lévy-Syndrom	1
Radikulopathie	3
Polyneuropathie	10
Neurale Muskelatrophie	3
Tabes dorsalis	1
Lepra	1
<i>Myopathien</i>	42
Progressive Muskeldystrophie	16
Myotone Dystrophie	2
Paramyotonie	1
Myasthenie	1
Myopathien (nicht weiter klassifiziert)	8
Belastungsmyopathien	6
Myoglobinurie	1
Fettspeichermyopathie	3
Alkoholische Myopathie	2
Central core disease	1
Myopathie mit tubulären Aggregaten	1
<i>Kollagenosen und Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis</i>	25
Polymyositis und Dermatomyositis	14
Polymyalgia rheumatica	4
Periarteriitis nodosa	3
Unklare Kollagenkrankheiten	2
Myopathie bei Lupus erythematodes	1
Mypoathie bei Pseudolupus	1
<i>Varia</i>	26
Inaktivitätsatrophie	1
Ungeklärte Myalgien und Paresen	5
Muskuläre Hypotonie bei zerebral gestörten Kindern	3
Neuromyotonie	1
Phäochromocytom	2
Muskelsymptome bei neurotischer Entwicklung	3
Ungeklärte Wadenkontraktur	1
Diverse internistische Diagnosen	5
Normale Skelettmuskulatur	5

× 1000 ergibt den AF bzw. HF. Bei Frauen werden die Fasern zwischen 20 und 30 µm mit dem Atrophiewert 1 und die Fasern zwischen 70 und 80 µm mit dem Hypertrophiewert 1 bewertet. Unsere Kriterien für die verschiedenen Atrophie- und Hypertrophiegrade sind in der Tabelle 3 dargestellt.

Da Normalwerte für AF und HF nur für den M. biceps brachii, M. quadriceps und M. gastrocnemius von Erwachsenen bekannt sind (Brooke u. Engel, 1969₂), haben wir für die übrigen Muskeln die oberen Grenzwerte des AF und HF der genannten Muskeln angewendet.

Tabelle 3. Darstellung der Grenzwerte der Atrophie- bzw. Hypertrophiegrade der Muskelfasertypen I und II beider Geschlechter. Ausnahmen von diesen Grenzwerten (Grenzwerte zwischen normal und leichter Atrophie bzw. Hypertrophie): Vastus: H I und H II bei ♂ 150 bzw. 400; Biceps: H I bei ♂ 300, bei ♀ 200; Gastrocnemius: H I bei ♀ 200

	Leicht	Mäßig	Stark	Sehr stark
A I ♀	100—400	400— 700	700—1600	1600
A I ♂, A II ♂, H II ♀	150—450	450— 750	750—1650	1650
A II ♀	200—500	500— 800	800—1700	1700
H I ♀	400—700	700—1000	1000—1900	1900
H I ♂, H II ♂	500—800	800—1100	1100—2000	2000

A I und A II = Atrophie von Typ I bzw. II;

H I und H II = Hypertrophie von Typ I bzw. II.

Entsprechende Werte für Kinder sind nicht bekannt.

Wir haben bei den kindlichen Fällen nur solche Muskelfasern als atrophisch bzw. hypertrophisch bezeichnet, deren Durchmesser um 50% vom mittleren Normaldurchmesser des entsprechenden Alters abweichen. Wegen der viel kleineren Kalibervariationen der Muskelfasern bei Kindern wurde der Atrophie- bzw. Hypertrophiewert 1 nicht für ein Faserspektrum von 10 μm wie bei den Erwachsenen, sondern von 5 μm (Kinder von 0 bis 3 Jahren), bzw. von 7 μm (Kinder zwischen 4 und 7 Jahren) gewählt.

Als pathologische Gruppenbildung bezeichnen wir in Übereinstimmung mit Bundschu u. Suchenwirth (1973) das ausschließliche Zusammenliegen von wenigstens 50 Muskelfasern eines Typs. Die Anzahl der „enclosed fibers“, d. h. Fasern, die nur von Fasern des gleichen Typs eingeschlossen sind, wurde gezählt, wenn sich ein Verdacht auf eine pathologische Gruppenbildung ergab (Jennekens et al., 1971_b).

Wir bezeichnen eine selektive Atrophie bzw. Hypertrophie als isoliert, wenn sie nicht von einer Hypertrophie bzw. Atrophie des gleichen oder anderen Fasertyps begleitet ist.

Ergebnisse

In 9 neurogenen, in 8 myopathischen und in 3 myositischen Gewebssyndromen war eine Fasertypdifferenzierung nicht möglich oder mangelhaft, so daß bei 20 Biopsien (16%) keine Histogramme angefertigt werden konnten. Von den restlichen 104 histometrisch analysierten Biopsien (46 Männer, 35 Frauen und 23 Kinder unter 13 Jahren) hatten 67 (64%) selektive oder gemischte Fasertypanomalien.

37 Biopsien (36%) zeigten normale Histogramme.

Eine Übersicht über die Fasertypanomalien bei verschiedenen Krankheitsgruppen gibt die Tabelle 4.

Bemerkenswert ist, daß die histochemische Darstellung der verschiedenen Muskelfasertypen bei allen 23 normal beurteilten Biopsien gelang, so daß für die obengenannte mangelhafte Darstellung kaum technische Fehler anzuschuldigen sind.

Unter diesen 23 Biopsien, die bei der einfachen mikroskopischen Beurteilung als normal befundet wurden, fanden sich bei der histometrischen Analyse 7 Biopsien, die leichte pathologische Durchmesseranomalien aufwiesen.

Tabelle 4. Übersicht über die Häufigkeit selektiver und gemischter Anomalien bei neurogenen und myopathischen Krankheitsprozessen sowie bei Erkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen

		Neurogene Prozesse		Myogene Prozesse		Kollagenosen		Übrige Fälle	Total
		31		42		25		26	124
Atrophie	I	1	3,2%	3	7,1%	—	—	—	4
	II	5	16,1%	2	4,8%	11	44,0%	3	21
	I + II	8	25,8%	4	9,5%	2	8,0%	4	18
Hypertrophie	I	5	16,1%	—	—	—	—	—	5
	II	2	6,4%	5	11,9%	1	4,0%	1	9
	I + II	3	9,7%	5	11,9%	1	4,0%	3	12
Vorherrschen	I	3	9,7%	6	14,3%	1	4,0%	2	12
	II	—	—	—	—	1	4,0%	—	1
Pathol. Gruppierung		2	6,4%	—	—	1	4,0%	2	5
Pathol. Variabilität	I	—	—	1	2,4%	—	—	—	1
	II	3	9,7%	3	7,1%	6	24,0%	2	14
	I + II	10	32,3%	8	19,0%	5	20,0%	2	25

I = Typ I-Muskelfasern, II = Typ II-Muskelfasern.

Selektive Typ I-Atrophie (Tabelle 5). Eine isolierte Atrophie von Typ I-Fasern bestand nur bei einer myotonen Dystrophie und einer nicht näher zu klassifizierenden Myopathie. Die Kombination einer selektiven Typ I-Atrophie mit einer starken Typ II-Hypertrophie fand sich bei einer amyotrophischen Lateralsklerose und einer Myopathie. Diese zeigte zusätzlich eine leichte Hypertrophie von Typ I-Fasern.

Selektive Typ II-Atrophie (Tabelle 6). Von 31 neurogenen Prozessen zeigten 6 eine Typ II-Atrophie, und zwar bestand eine isolierte Typ II-Atrophie nur zweimal, dagegen war die Typ II-Atrophie in den restlichen 4 Fällen mit einer Typ I-Hypertrophie kombiniert (Abb. 2). Im Gegensatz dazu wiesen 9 von den 11 selektiven Typ II-Atrophien aus dem Formenkreis der Kollagenosen und rheumatischer Erkrankungen eine isolierte Typ II-Atrophie auf (Abb. 3). Das Ausmaß der Atrophie ist in der letztgenannten Gruppe in der Regel geringer (Mittelwert AF 567 ± 396) als bei den neurogenen Prozessen (Mittelwert AF 970 ± 706). Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal dieser beiden Krankheitsgruppen liegt bekanntlich darin, daß die neurogenen Prozesse meistens zu einer Gruppierung der atrophischen Fasern neigen (Abb. 2), während die rheumatischen Erkrankungen und Kollagenosen eine diffuse Verteilung der Typ II-Atrophie bieten (Abb. 3). In Grenzfällen kommt es aber gelegentlich auch bei den letztgenannten Krankheitsgruppen zu kleinen, 5—12 Fasern zählende Gruppen, die neurogen interpretiert werden können (Abb. 4).

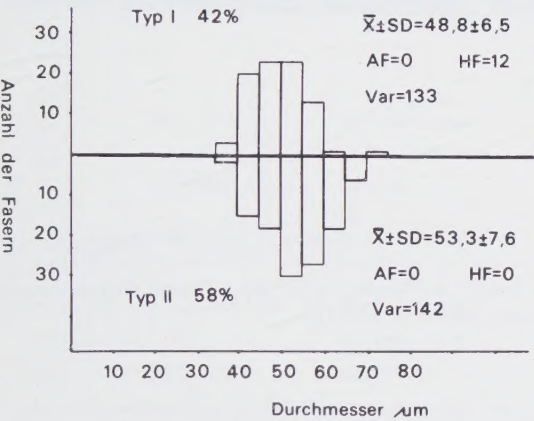
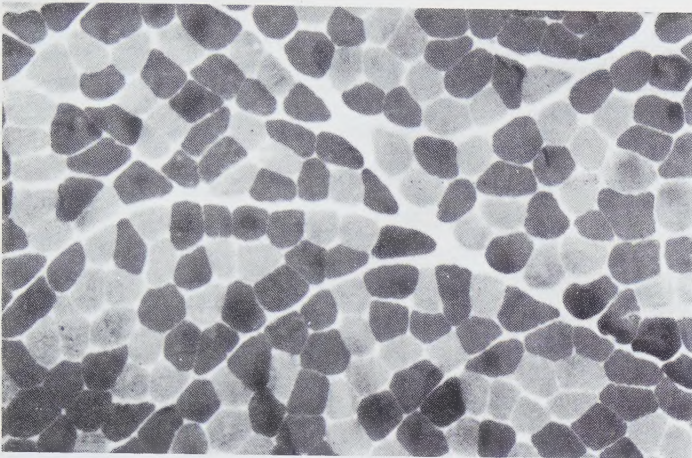


Abb. 1. Normaler Muskelquerschnitt mit Histogramm. Helle Fasern = Typ I, dunkle Fasern = Typ II. Mosaikförmige Verteilung der Muskelfasertypen. Biopsie Nr. 4782, M. deltoideus links eines Erwachsenen, myofibrilläre ATPase PH 9,4, Vergr. 70fach. $\bar{x} \pm SD$ = Mittlerer Faserdurchmesser $\pm$ Standardabweichung. *AF* = Atrophiefaktor, *HF* = Hypertrophiefaktor, *Var* = Variationskoeffizient

Tabelle 5. Selektive Typ I-Atrophie

Klinische Diagnose	Atr. I	Hypertr. I	Hypertr. II
Amyotrophe Lateralsklerose	+		+++
Myotone Dystrophie	+		
Myopathie (nicht weiter klassifiziert)	+		
	+	+	++++

Atr. = Atrophie, Hypertr. = Hypertrophie.
+ leicht, ++ mäßig, +++ stark, ++++ sehr stark (siehe Tabelle 3).

Tabelle 6. Selektive Typ II-Atrophie

Klinische Diagnose	Atr. II	Hypertr. I	Hypertr. II
Chron. Polyneuropathie	+++		
Chron. Radikulopolyneuropathie	+		
Neuropathie bei Periarteriitis nodosa	++	+	+
Neurale Muskelatrophie	++++	++	
Spinale Muskelatrophie	+	++++	
	+++	++	
Neuromyotonie	+		Vorh. I
Central core disease	++		
Fettspeichermiopathie	+		
Polymyalgia rheumatica	+++		
Periarteriitis nodosa	+		Vorh. II
	+		
Polymyositis	+		
	+		+
	++		
	+++		
Lupus erythematoses	+		
Pseudolupus	++		
Unklare Kollagenose	+		
Inaktivitätsatrophie	++++		
Unklare Myalgie	+		Grupp. I + II

Atr. = Atrophie, Hypertr. = Hypertrophie, Vorh. = Vorherrschend, Grupp. = Pathol. Gruppierung.
 + leicht, ++ mäßig, +++ stark, ++++ sehr stark (siehe Tabelle 3).

Eine hochgradige isolierte Typ II-Atrophie wurde durch eine langdauernde Inaktivität verursacht (Abb. 5). Weitere selektive Atrophien vom Typ II fanden wir bei einer Neuromyotonie (Lütsch et al., 1975), bei einer central core disease (Kaesler et al., 1974), bei einer Fettspeichermiopathie und einer unklaren Myalgie.

Gemischte Atrophie (Tabelle 7). Eine Atrophie von Typ I- und Typ II-Fasern fand sich häufig bei neurogenen Prozessen (8 von 18 Fällen mit gemischter Atrophie); aus den Tabellen 7 und 8 geht hervor, daß die gemischte Atrophie bei neurogenen Prozessen meistens intensiver als bei anderen Gewebssyndromen ist und daß bei allen Fällen die Atrophie der Typ II-Fasern stärker ausgeprägt ist als die der Typ I-Fasern. Zudem ergibt sich, daß hereditäre neurogene Prozesse von einer Hypertrophie begleitet sind, während Polyneuropathien zwar starke Atrophiegrade, jedoch meistens keine Kombination mit Faserhypertrophien aufweisen. Die histometrischen Analysen der gemischten Atrophien lassen auch erkennen, daß im Gegensatz zu den chronischen Denervationsprozessen die myopathischen Gewebssyndrome meistens nur geringe oder keine Begleithypertrophien zeigen. Bemerkenswert ist, daß sich in der Gruppe gemischter Atrophien beide Biopsien von zwei Patienten mit einem Phäochromocytom befinden.

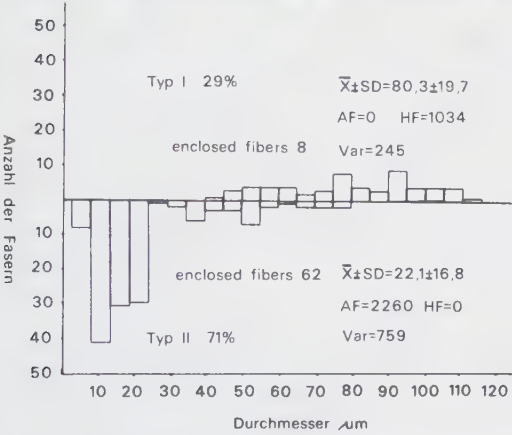
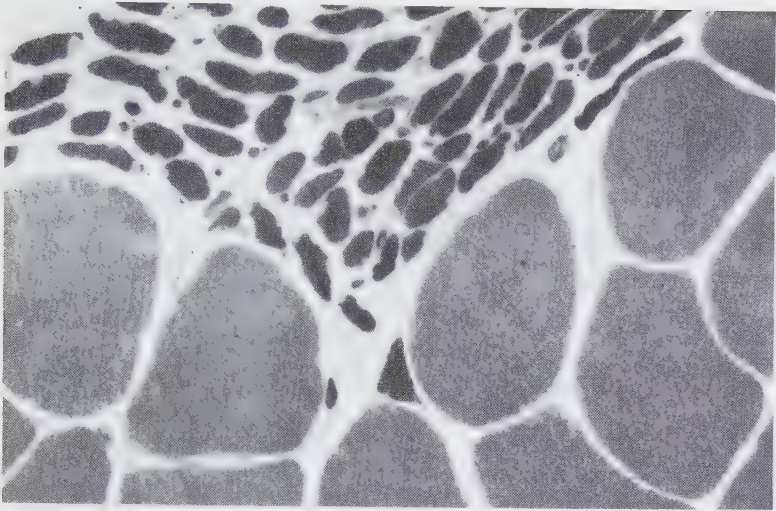


Abb. 2. Neurogenes Gewebssyndrom mit gruppierter Typ II-Atrophie, Typ I-Hypertrophie und pathologischer Gruppierung beider Fasertypen. Biopsie Nr. 4824, M. peroneus longus links eines Erwachsenen, myofibrilläre ATPase PH 9,4, Vergr. 70fach. $\bar{x} \pm SD$ = Mittlerer Faserdurchschnitt $\pm$ Standardabweichung. *AF*– Atrophiefaktor, *HF*= Hypertrophiefaktor, *Var* – Variationskoeffizient

Selektive Hypertrophien von Typ I und Typ II (Tabelle 9 und 10). Eine selektive Typ I-Hypertrophie war ausschließlich bei heredodegenerativen neurogenen Prozessen zu finden und war in 4 von 5 Fällen von einer Typ II-Atrophie begleitet (Abb. 2). Während also eine Typ I-Hypertrophie einen neurogenen Prozeß charakterisiert, kommen Typ II-Hypertrophien sowohl bei neurogenen (2) als auch bei myopathischen Prozessen (5) vor.

Gemischte Hypertrophien (Tabelle 11). Auch bei den gemischten Hypertrophien war wie bei den gemischten Atrophien diese Kaliberanomalie beim Typ II oft

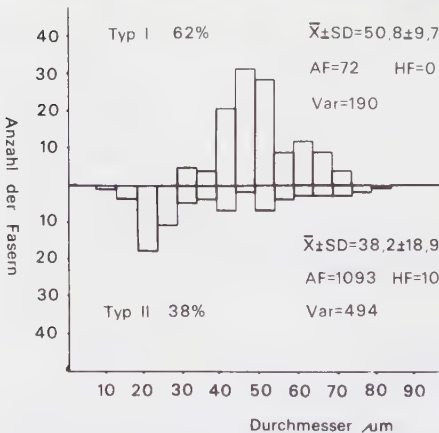
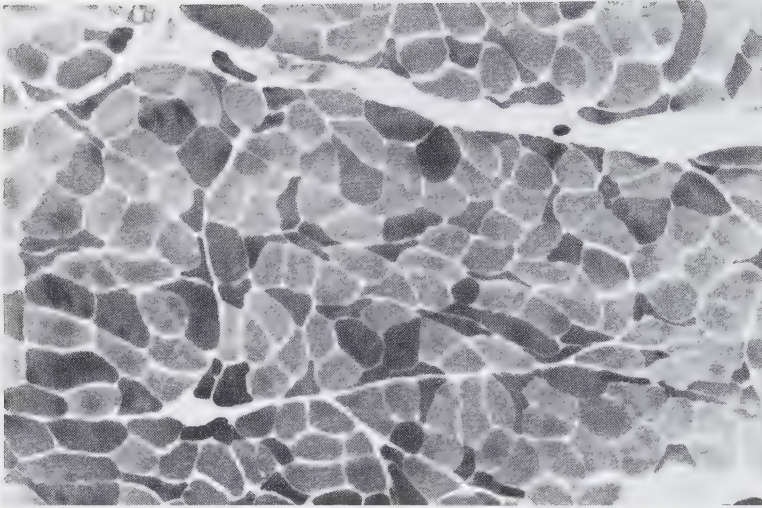


Abb. 3. Partielle, diffus verteilte Typ II-Atrophie bei Polymyalgia rheumatica. Biopsie Nr. 4843, M. biceps br. links eines Erwachsenen, myofibrilläre ATPase PH 9,4, Vergr. 70fach. $\bar{x} \pm SD$ = Mittlerer Faserdurchmesser $\pm$ Standardabweichung. AF = Atrophiefaktor, HF = Hypertrophiefaktor, Var = Variationskoeffizient

stärker ausgeprägt als beim Typ I. Ferner ist bemerkenswert, daß die gemischte Hypertrophie bei allen 4 neurogenen Prozessen mit einer Atrophie beider oder eines Fasertyps kombiniert war, während eine zusätzliche Atrophie nur bei einem der 6 Myopathien vorkam.

Variationskoeffizient der Typ I- und Typ II-Fasern. Eine pathologische Erhöhung des Variationskoeffizienten sowohl für Typ I- wie für Typ II-Fasern fand sich bei 13 von 21 (62%) der neurogenen und bei 11 von 35 (31%) der myopathischen Gewebssyndrome. Von den übrigen 48 Biopsien zeigte nur eine einzige eine

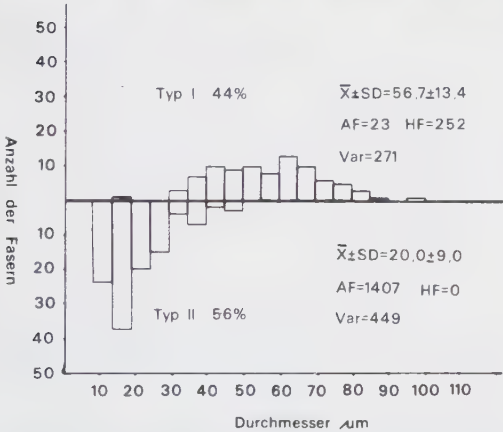
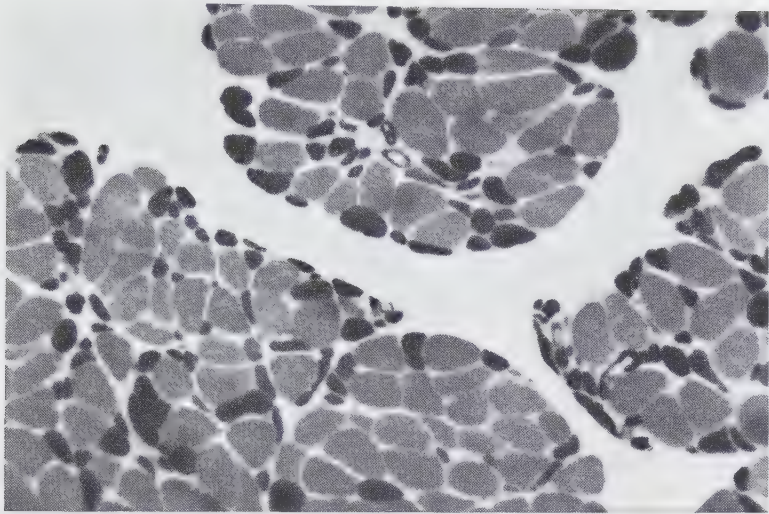


Abb. 4. Starke Typ II-Atrophie bei Polymyositis. Multiple, kleine atrophische Gruppen von Typ II-Fasern. Biopsie Nr. 4777, M. vastus lat. links eines Erwachsenen, myofibrilläre ATPase PH 9,4, Vergr. 70fach. $\bar{x} \pm SD$ = Mittlerer Faserdurchmesser $\pm$ Standardabweichung. *AF* = Atrophiefaktor, *HF* = Hypertrophiefaktor, *Var* = Variationskoeffizient

derartige pathologische Variation der Fasertypen. Der Variationskoeffizient ist meistens bei neurogenen Prozessen höher als bei myopathischen (Tabelle 12). Insbesondere trifft dies für die spinalen Muskelatrophien (Mittelwert der pathologischen Variationskoeffizienten: Typ I 445 ± 187 , Typ II 693 ± 140) und die progressiven Muskeldystrophien (Mittelwert der pathologischen Variationskoeffizienten: Typ I 321 ± 30 , Typ II 440 ± 142). Bei der Histogrammanalyse ergibt sich der Eindruck, daß bei spinalen Muskelatrophien bimodale Kurven und bei progressiven Muskeldystrophien ein mehr nivelliertes Faserspektrum mit multiplen Spitzen vorherrschen.

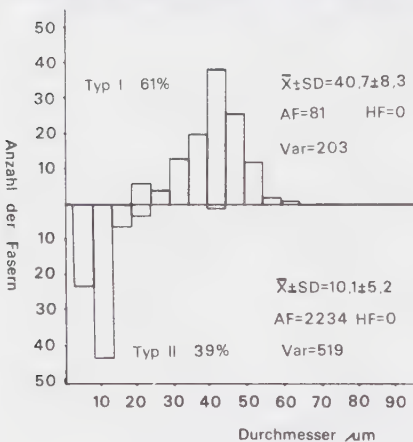
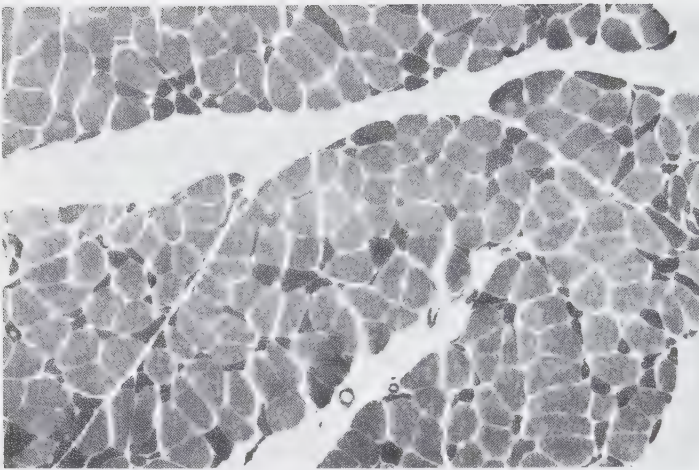


Abb. 5. Selektive Typ II-Atrophie bei Inaktivität. Neben mosaikförmig verteilten atrophischen Fasern sind einzelne kleine Gruppen von Typ II-Fasern vorhanden. Biopsie Nr. 4826, M. gastrocnemius links eines Erwachsenen, myofibrilläre ATPase PH 9,4, Vergr. 70fach. $\bar{x} \pm SD$ = Mittlerer Faserdurchmesser $\pm$ Standardabweichung. AF = Atrophiefaktor, HF = Hypertrophiefaktor, Var = Variationskoeffizient

Eine selektive pathologische Kalibervariation nur der Typ II-Fasern fand sich in 14 Fällen, 12 von diesen zeigten zugleich eine selektive Typ II-Atrophie. Nur ein einziger Fall wies eine selektive Erhöhung des Variationskoeffizienten der Typ I-Fasern auf.

Vorherrschen eines Fasertyps. Ein Vorherrschen von Typ I-Fasern (Abb. 6) bestand in 12 Biopsien. Diese Anomalie wurde bei 3 neurogenen Prozessen, bei 6 verschiedenen Myopathien, bei einem Fall von Neuromyotonie, bei einer Polymyalgia rheumatica und schließlich bei einer Hypotonie eines zerebralgestörten

Tabelle 7. Gemischte Atrophie

Klinische Diagnose	Atr. I	Atr. II	Hypertr. I	Hypertr. II
Diabetische Polyneuropathie	+	+	+++	++++
Ätylische Polyneuropathie	+++	+++		
Chron. progr. Polyneuropathie	+++	++++		
Polyneuroradikulopathie	+++	++++		
Chron. progr. Radikulopathie	+++	++++		
Spinale Muskelatrophie	++	+++	+	++
	+++	++	+++	+++
	+	+++	+++	
Progressive Muskeldystrophie	+++	+		
	+	++		
Lipidstorage Myopathie	+	+++	+	Vorh. I
Myopathie (nicht weiter klassifiziert)	+	+		
Polymyalgia rheumatica	+	+++		Vorh. I
Unklare Kollagenose	+	+++		
Q-Fieber	+	++		
Neurotische Entwicklung	+	+		
Phäochromocytom	++	+		
	+	+		

Atr. = Atrophie, Hypertr. = Hypertrophie, Vorh. = Vorherrschen.
+ leicht, ++ mäßig, +++ stark, ++++ sehr stark (siehe Tabelle 3).

Tabelle 8. Mittlerer Atrophiefaktor und Standardabweichung bei gemischten Atrophien

	Typ I	Typ II
Neurogene Krankheiten	846 ± 442	1511 ± 826
Übrige Fälle	337 ± 309	707 ± 458
Gesamte Fälle	598 ± 438	1058 ± 721

Tabelle 9. Selektive Typ I-Hypertrophie

Klinische Diagnose	Hypertrophie	Atrophie I	Atrophie II
Neurale Muskelatrophie	++		++++
Spinale Muskelatrophie	++		+++
	+++		
	++++		+
	+++	+	+++

+ leicht, ++ mäßig, +++ stark, ++++ sehr stark (siehe Tabelle 3).

Tabelle 10. Selektive Typ II-Hypertrophie

Klinische Diagnose	Hypertr. II	Atr. I	Atr. II	
Spinale Muskelatrophie	+++			
Amyotrophe Lateralsklerose	+++	+		
Progressive Muskeldystrophie	+ ++++	+	++	Vorh. I
Myopathie mit tubulären Aggregaten	+			
Belastungsmyopathie	+ +++			
Unklare Myalgien	+			
Polymyositis	+		+	

Hypertr. = Hypertrophie, Atr. = Atrophie, Vorh. = Vorherrschend.
+ leicht, ++ mäßig, +++ stark, ++++ sehr stark (siehe Tabelle 3).

Tabelle 11. Gemischte Hypertrophie

Klinische Diagnose	Hypertr. I	Hypertr. II	Atr. I	Atr. II	
Diabetische Polyneuropathie	+++	++++	+	+	
Neuropathie bei Periarteriitis nodosa	+	+		++	
Spinale Muskelatrophie	+ +++	++ +++	++ +++	+++ ++	
Progressive Muskeldystrophie	++ +++ +++	+++ ++ ++++			
Myopathie (nicht weiter klassifiziert)	+++ +	+++ ++++		+	Vorh. I
Unklare Myalgien	+ +	++ ++			
Verdacht auf degeneratives Hirn-leiden	++	++			

Hypertr. = Hypertrophie, Atr. = Atrophie, Vorh. = Vorherrschend.
+ leicht, ++ mäßig, +++ stark, ++++ sehr stark (siehe Tabelle 3).

Tabelle 12. Pathologische Erhöhung des Variationskoeffizienten sowohl für Typ I- wie für Typ II-Fasern

	Typ I			Typ II			Total
	leicht ^a	mäßig ^a	stark ^a	leicht	mäßig	stark	
Neurogen	5	6	2	3	4	6	13 ^b
Myopathisch	9	1	1	6	3	2	11 ^b
Übrige Fälle							1 ^b

^a Siehe Seite 3.

^b 62% der neurogenen, 31% der myopathischen Gewebssyndrome, 2% der übrigen Fälle.

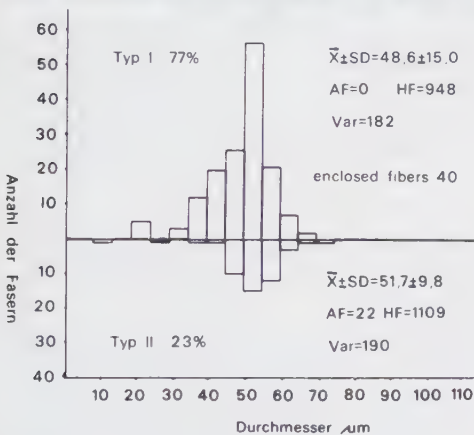
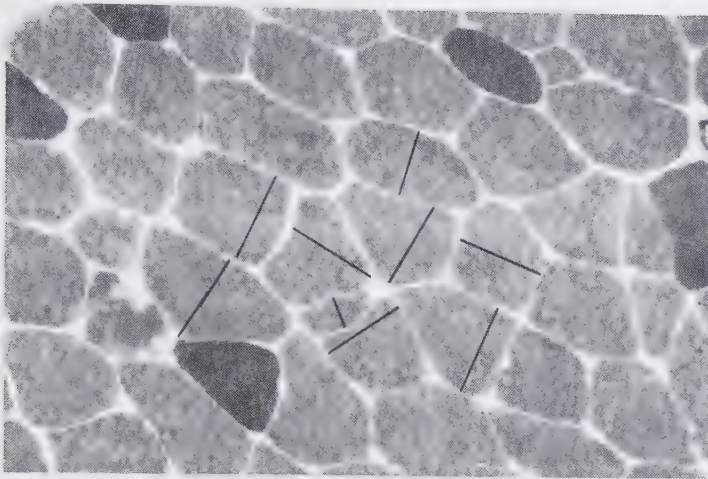


Abb. 6. Vorherrschen von Typ I-Fasern bei einem myopathischen Gewebssyndrom. Beide Fasertypen zeigen erhöhte Hypertrophiefaktoren. Biopsie Nr. 4792, M. vastus lat. links eines 7jährigen Kindes (normaler Durchmesser der Muskelfasern für ein 7jähriges Kind = 30 μ m), myofibrilläre ATPase PH 9,4, Vergr. 192fach. In einigen Fasern sind die gemessenen Durchmesser eingezeichnet. $\bar{x} \pm SD$ = Mittlerer Faserdurchmesser $\pm$ Standardabweichung. AF = Atrophiefaktor, Var = Variationskoeffizient

Kindes gefunden. Ein Vorherrschen von Typ II-Fasern war nur einmal bei einer Periarteriitis nodosa vorhanden.

Pathologische Gruppierung von Muskelfasertypen. Eine pathologische Gruppierung sowohl von Typ I- als auch von Typ II-Fasern fand sich in 3 Fällen (Abb. 7). Es handelt sich um 2 chronisch neurogene Prozesse und eine diagnostisch unklare neuromuskuläre Erkrankung. Eine ausschließlich pathologische Gruppenbildung der Typ I-Fasern bestand bei einer Polymyalgia rheumatica und bei einem an einem generalisierten Gefäßprozeß gestorbenen Patienten.

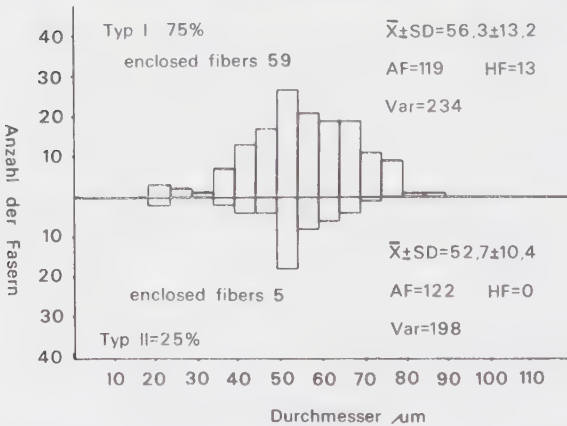
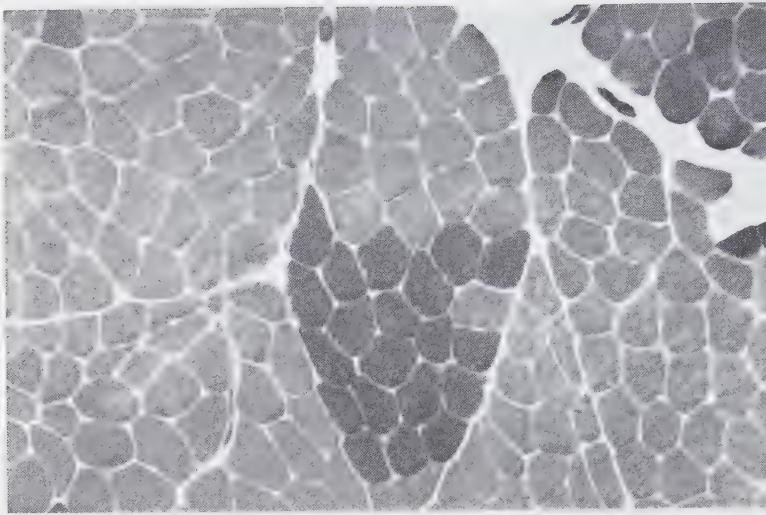


Abb. 7. Pathologische Gruppierung beider Fasertypen bei neuraler Muskelatrophie. Obwohl die Typ II-Fasergruppen relativ klein sind, spricht bei Berücksichtigung der reduzierten Prozentzahl der Typ II-Fasern die Zahl der „enclosed fibers“ für eine pathologische Gruppierung. Biopsie Nr. 4805, M. gastrocnemius links eines Erwachsenen, myofibrilläre ATPase PH 9,4, Vergr. 70fach. $\bar{x} \pm SD$ = Mittlerer Faserdurchmesser $\pm$ Standardabweichung. *AF* = Atrophiefaktor, *HF* = Hypertrophiefaktor, *Var* = Variationskoeffizient

Selektive strukturelle Faseranomalien und Fettspeicherung. Bei 10 Fällen fanden sich bioptisch Targetfasern bzw. Central Cores, die ausschließlich oder ganz überwiegend in den Typ I-Muskelfasern lokalisiert waren. Nur 2 von diesen Fällen waren möglicherweise mit einer Myopathie kombiniert. Alle übrigen waren sicher neurogen. In einem Fall wurden tubuläre Aggregate, die selektiv den Typ II betrafen, festgestellt. Die Fettspeicherung in 2 von 3 Biopsien war auf die Typ I-Fasern beschränkt.

Diskussion

In 20 von 124 Biopsien war eine Differenzierung der verschiedenen Muskelfasertypen nicht möglich; dies betrifft ausschließlich stark pathologisch verändertes Muskelgewebe, und zwar sowohl neurogene als auch myopathische und myositisische Gewebssyndrome.

Die Tatsache, daß von 23 Biopsien, die aufgrund einer einfachen mikroskopischen Betrachtung als normal befundet worden waren, 7 in der Histometrie leichte Kaliberanomalien aufwiesen, deutet auf die Wichtigkeit der histometrischen Analyse für die Beurteilung von Grenzfällen.

Ca. 20% der 104 histometrisch analysierten Biopsien zeigten eine Typ II-Atrophie und nur ca. 4% eine Typ I-Atrophie. Beim Vorhandensein einer isolierten selektiven Atrophie der Typ II-Fasern sind besonders Erkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen, rheumatische Prozesse, Steroidmyopathien, Kachexie und Folgen von Inaktivität differentialdiagnostisch zu erwägen (Tabelle 13). Für die meisten der dort genannten Erkrankungen stellt die selektive Faseratrophie kein obligates Symptom dar.

In Grenzfällen kann es schwierig sein, diese selektiven Typ II-Faseranomalien von neurogenen Prozessen zu unterscheiden. Die morphometrischen Daten weisen jedoch bei der Mehrzahl der neurogenen Prozesse neben der Typ II-Atrophie eine Typ I-Hypertrophie nach (Tabelle 6). Nur 2 neurogene Prozesse unseres Materials

Tabelle 13. Literaturübersicht über das Vorkommen von selektiven Atrophien

Typ I

Dystrophia myotonica (Engel, 1965; Brooke u. Engel, 1969₃)
 Primär chronische Polyarthrit. Std. III (Brooke u. Kaplan, 1972)
 Myotubuläre Myopathie (Engel et al., 1968; Bethlem et al., 1969)
 Nemaline Myopathie (Kinoshita et al., 1974, 1975)
 „Congenital fiber disproportion“ (Brooke, 1973)
 Okuläre Muskeldystrophie (Scarlato u. Cornelio, 1971)
 Scapulo-tibio-peroneale Muskelatrophie (Scarlato u. Cornelio, 1971)
 Werdnig-Hoffmann (in Kombination mit Hypertrophie II) (Engel, 1965)
 Spino-zerebelläre Erkrankungen (Dubowitz u. Brooke, 1973; Brooke u. Engel, 1969₄)

Typ II

Inaktivitätsatrophie (Engel, 1965)
 Polymyositis, Dermatomyositis (Brooke u. Kaplan, 1972)
 Primär chronische Polyarthrit. Std. I und II (Brooke u. Kaplan, 1972)
 Polymyalgia rheumatica (Brooke u. Kaplan, 1972)
 Kachexie (Engel, 1965)
 Frühstadium bei Karzinomen (Warmolts et al., 1975)
 Cortisonmyopathie, Cushing Syndrom (Engel, 1965; Afifi et al., 1968; Satoyoshi u. Kinoshita, 1970)
 Hypokalämische Paralyse (Brooke u. Engel, 1969₃)
 Neuromyotonie (Lütschg et al., 1975)
 Myasthenie (Brooke u. Engel, 1969₃)
 Läsionen des Tractus cortico-spinalis (Brooke u. Engel, 1969₄; Edström, 1970)
 Infantile Zerebralschäden (Brooke u. Engel, 1969₄)
 M. Parkinson (Dubowitz u. Brooke, 1973; Edström, 1970)

hatten eine isolierte Typ II-Atrophie; dagegen wurden allerdings bei 100 von Engel (1965) analysierten Neuropathien keine isolierten Typ II-Anomalien gefunden. Ferner ist bekanntlich der neurogene Prozeß durch eine pathologische Gruppierung der atrophischen Fasern charakterisiert (Abb. 2), während die atrophischen Typ II-Fasern bei Kollagenosen und anderen nicht neurogenen Prozessen in der Regel mosaikförmig disseminiert sind (Abb. 3 und 5). Allerdings kommt es gelegentlich auch bei Kollagenosen zu kleinen, 5 bis 12 atrophische Typ II-Fasern zählenden Gruppen, von denen nicht gesichert ist, ob sie neurogen verursacht sind (Abb. 4). Bei neurogenen Prozessen ist das Ausmaß der Typ II-Atrophie in der Regel stärker ausgeprägt als bei nicht neurogenen Prozessen (Tabelle 6).

Die Kombination einer selektiven gruppierten Typ II-Atrophie mit starken Faserhypertrophien von Typ I ist charakteristisch für hereditäre degenerative und sonstige sehr chronische Denervationsprozesse.

Das Vorhandensein einer selektiven Typ II-Atrophie läßt eine genetisch determinierte progressive Muskeldystrophie weitgehend ausschließen.

In Übereinstimmung mit der Literatur (Tabelle 13) sind in unserem Material die Typ I-Atrophien selten (Tabelle 5). Ihre diagnostische Bedeutung ist gering. Auch die gemischten Atrophien von Typ I- und Typ II-Fasern tragen wenig zur morphologischen Diagnose bei.

Eine starke und sehr starke gemischte Atrophie läßt jedoch in erster Linie eine Neuropathie annehmen (Tabelle 7 und 8). In der Regel ist der Typ II stärker atrophisch als der Typ I.

Ganz allgemein ist jedoch zu sagen, daß diese selektiven und gemischten Muskelfaseratrophien keinen krankheitsspezifischen Befund darstellen und nur im Zusammenhang mit anderen Untersuchungsergebnissen als zusätzliche diagnostische Kriterien zu interpretieren sind.

Die Pathogenese der selektiven Muskelfaseratrophien ist noch nicht befriedigend geklärt. Derzeit erscheint eine multifaktorielle Genese wahrscheinlicher als eine einheitliche Ätiologie.

Nach theoretischen Überlegungen und zum Teil auch gestützt auf klinische und experimentelle Beobachtungen kann die Ursache der selektiven Faseratrophie in den Muskelfasern selbst, an dem neuromuskulären Übergang, im Motoneuron sowie in supranukleären zentralen Neuronen lokalisiert sein. Experimentelle Beobachtungen bei Rhesus-Affen zeigen, daß Ablationen der postrolandischen Region Typ I-Atrophie, und Durchschneidung des Tractus cortico spinalis kontralaterale Typ II-Atrophien verursachen (Schwartzman u. Dimanescu, 1974). Die oft übliche Interpretation, daß derartige Atrophien bei Menschen durch Inaktivität bedingt seien, ist für die oben erwähnten Experimente unwahrscheinlich, da die Tiere die betroffenen Extremitäten genau so intensiv wie die gesunde Seite benutzten. Zweifellos kann auch eine Inaktivität eine selektive Typ II-Atrophie verursachen (Abb. 5), sie ist meistens aber von einer Typ I-Atrophie begleitet (Suchenwirth et al., 1972). Auch klinische Beobachtungen können die Ansicht stützen, daß suprasegmentale Einflüsse auf die Muskeltrophik bestehen. So berichten Brooke u. Engel (1969, 1969a) von Typ II-Atrophien bei 60% von Patienten mit Pyramidenbahnläsionen. Edström (1970) fand eine Typ II-Atrophie sowohl in spastischen Muskeln bei Pyramidenbahnstörungen als in rigiden Muskeln infolge Morbus Parkinson.

Der trophische Einfluß der peripheren Nerven auf die Muskulatur ist unbestritten. Man muß annehmen, daß im Rahmen von Erkrankungen der Motoneurone selektive Schädigungen des trophischen Faktors auftreten können, die zu einer selektiven Atrophie der zugehörigen Muskelfasern führen. Nach tierexperimenteller totaler Denervation tritt die Typ II-Atrophie zeitlich vor der Typ I-Atrophie auf (Engel et al., 1966).

Die Tatsache, daß oft bei der Myasthenia gravis eine (fokale) Typ II-Atrophie besteht, läßt es möglich erscheinen, daß auch Störungen des neuromuskulären Übergangs pathogenetisch in Betracht kommen.

Schließlich sind Typ II-Atrophien im Rahmen von Inaktivität, Malnutrition, Steroid-myopathien und chronischer Niereninsuffizienz als mögliche Hinweise auf einen primär in den Muskelfasern selbst lokalisierten pathogenetischen Prozeß anzusehen.

Experimentelle Cortison-Myopathien stützen diese Annahme, indem eine bevorzugte Störung der oxydativen Stoffwechselvorgänge in den Typ II-Fasern nachgewiesen wurde (Koski et al., 1974). Es ist jedoch nicht auszuschließen, daß für die hier angeführten klinischen und experimentellen Beobachtungen auch eine Störung der nervalen Trophik von Bedeutung ist.

Von einer selektiven Typ I-Atrophie bei spinocerebellären Läsionen berichten Dubowitz u. Brooke (1973). Ein zentraler nervöser Einfluß auf die Differenzierung der Muskelfasertypen wird auch von Fenichel u. Washington (1969) angenommen. Nach eigenen Erfahrungen findet sich eine selektive Typ I-Atrophie gelegentlich auch bei hypotonen, cerebralgestörten Kindern. Auch die Atrophie der Typ I-Fasern bei den benignen kongenitalen Myopathien könnte durch eine embryonale Entwicklungsstörung oder durch eine neurale Läsion bedingt sein (Engel et al., 1968; Dahl u. Klutzow, 1974). Experimentell läßt sich eine Typ I-Atrophie durch Tenotomie (Engel et al., 1966) und Chlorochin (Klinghardt, 1968) erzeugen.

Eine selektive Typ I-Hypertrophie und 4 weitere in Kombination mit einer Typ II-Atrophie wurden ausschließlich bei neurogenen Prozessen beobachtet. Die Typ II-Hypertrophien kommen dagegen sowohl bei neurogenen als auch myopathischen Prozessen vor.

Bei den gemischten Hypertrophien waren alle neurogenen Prozesse mit einer Atrophie beider Fasertypen kombiniert, während eine derartige zusätzliche Atrophie nur bei einer von 6 Myopathien nachweisbar war. Die Kombination einer Hypertrophie mit einer Atrophie beider Fasertypen charakterisiert also einen neurogenen Prozeß und findet sich nur selten bei Myopathien. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß durch die mangelhafte histochemische Darstellung verschiedener Muskelfasertypen vorwiegend Biopsien mit schweren myopathologischen Veränderungen aus unserer Studie ausgeschieden sind, so daß eine gewisse Selektion leichter und mittelschwerer Fälle besteht.

Die Typ II-Hypertrophie ist ganz überwiegend bei chronisch heredodegenerativen neuralen und primär myopathischen Erkrankungen zu finden, während myotische Prozesse nur ausnahmsweise und Polyneuropathien selten eine Hypertrophie zeigen. Brooke u. Engel (1969₂) haben bei 28 Patienten mit chronischen familiären Neuropathien in 64% der Fälle eine Typ I- und in 25% der Fälle eine Typ II-Hypertrophie gefunden, bei 42 Polyneuropathien bestand dagegen eine Typ I-Hypertrophie nur in 19% und eine Typ II-Hypertrophie nur in 5% der Fälle. Nach allgemeiner Erfahrung ist offensichtlich eine positive Korrelation zwischen der Dauer dieser neurogenen Prozesse und der Muskelfaserhypertrophie anzunehmen. Ob es sich hier wirklich um eine belastungsinduzierte kompensatorische Hypertrophie handelt oder ob ein krankhaftes Luxurieren trophischer Faktoren anzuschuldigen ist, bleibt vorerst ungewiß. Homogene Gruppen von „Riesens-muskelzellen“ sind charakteristisch für chronische Denervationsprozesse. Gelegentlich tritt in derartigen Biopsien, besonders, wenn nur Paraffinschnitte vorhanden sind, der atrophische Aspekt ganz zurück, und es wird irrtümlich ein myopathisches Gewebssyndrom diagnostiziert. Zahlreiche spinale Muskelatrophien sind nach unserer Erfahrung aufgrund von Riesenfaser- und sekundären, myopathisch zu interpretierenden Veränderungen als Muskeldystrophien falsch klassifiziert worden.

Bei zentral nervösen Läsionen finden sich nur selten (10%) Muskelfaserhypertrophien (Brooke u. Engel, 1969₂).

Bei der *Dystrophia myotonica* wurde von Brooke u. Engel (1969₃) neben der schon erwähnten Typ I-Atrophie in 64% der Fälle eine Typ II-Hypertrophie nachgewiesen. Eine derartige Beobachtung machten wir bei den 2 von uns analysierten Fällen nicht.

Eine Erhöhung des Variationskoeffizienten sowohl von Typ I- als auch von Typ II-Fasern kommt in unserem Material häufiger und stärker bei neurogenen als bei myogenen Gewebssyndromen vor (Tabelle 12). Die Erklärung für die größere Prozentzahl dieser Anomalie bei neurogenen Prozessen liegt in der viel häufigeren Kombination von Atrophien und Hypertrophien. Die Histogramme der chronischen Denervationsprozesse, insbesondere der spinalen Muskelatrophien, zeigen überwiegend eine bimodale Verteilung der Faserkaliber, während die progressiven Muskeldystrophien eine Nivellierung des Faserspektrums mit multiplen Spitzen aufweisen.

Einem einzigen Fall einer selektiven Erhöhung des Variationskoeffizienten für den Typ I stehen 14 Fälle mit einer selektiven Erhöhung von Typ II gegenüber. Dieses verdeutlicht die größere volumetrische Labilität der Typ II-Fasern, die eine größere Tendenz zur volumetrischen Atrophie als zur Hypertrophie zeigen.

Während wir sowohl bei neurogenen als auch bei myopathischen Krankheiten selten ein Vorherrschen von Typ I-Fasern beobachteten, haben Dubowitz u. Brooke (1973) und Brooke u. Engel (1969₂) dies bei fast allen Duchenne-Formen, oft bei dem Typ Becker und der Gürtelform der Muskeldystrophie, bei 28% der Polyneuropathien und bei 35 bis 50% der familiären chronischen Neuropathien, dagegen in keinem von 13 Fällen mit Krankheiten des Tractus cortico-spinalis gefunden. Ein Vorherrschen von Typ II-Fasern wurde von uns nur in einem Fall (*Periateritis nodosa*) nachgewiesen. Andere Autoren haben dagegen diese Anomalien bei der Kugelberg-Welander-Form der spinalen Muskelatrophie (Dubowitz u. Brooke, 1973), in 8% der Läsionen des Tractus cortico-spinalis, in 80% der chronisch familiären Neuropathien und in 28% der amyotrophischen Lateral-sklerosen mit stärkerer Beteiligung des unteren Motoneurons beobachtet (Brooke u. Engel, 1969₂).

Der Grund für das seltenere Vorherrschen eines Fasertyps in unserem Material liegt zum Teil in den strengeren Kriterien, die wir für die Definition eines Vorherrschens angewendet haben. Die erstgenannten Autoren haben ein Vorherrschen von Typ I, resp. Typ II diagnostiziert, wenn die Prozentzahl der Fasern von Typ I, resp. Typ II unabhängig von den biopsierten Muskeln 55, resp. 80 überstiegen hat. Die von uns benützten Grenzen im *M. biceps brachii* und *M. vastus* liegen z. B. für das Vorherrschen von Typ I bei 63% (Johnson et al., 1973_a).

Erstaunlich ist die kleine Zahl der pathologischen Gruppierungen von Muskelfasern in unserem Material, während Jennekens et al. (1974), die ähnliche Kriterien für die Bestimmung einer pathologischen Gruppierung angewandt haben, diese Anomalie in 27 von 42 Patienten mit Denervationsprozessen gefunden haben. Die pathologischen Gruppierungen werden allgemein als Hinweis für eine neurogene Störung und Reinnervation interpretiert. Es liegen aber auch Mitteilungen über pathologische Gruppenbildungen bei nicht neurogenen Erkrankungen vor. Auch in unserem Material sind von 5 Fällen nur 2 sicher neurogen. Wahrscheinlich kommt es auch bei Myopathien und Myositiden zu terminalen Nerven-

aussprossungen und „Neuinnervationen“ regenerierender und durch Splitting entstandener Muskelfasern.

Literatur

- Afifi, A. K., Bergmann, R. A., Harvey, J. C.: Steroid myopathy. *Johns Hopk. Med. J.* **123**, 158—173 (1968)
- Bethlem, J., van Wijngaarden, G. K., Meijer, H., Hülsmann, W. G.: Neuromuscular disease with Type I fiber atrophy, central nuclei, and myotube — like structures. *Neurology (Minneap.)* **24**, 705—710 (1969)
- Brooke, M. H.: Congenital fiber type dysproportion. In: *Clinical studies in myology. Proceedings of the second international congress on muscle diseases*, Perth, Australia, november 1971 (ed. by B. A. Kakalus). *Excerpta medica. International Congress Series* **295**, 147—159 (1973)
- Brooke, M. H., Engel, W. K.: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types 1. Adult male and female. *Neurology (Minneap.)* **19**, 221—233 (1969)
- Brooke, M. H., Engel, W. K.: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types 2. Diseases of the upper and lower motor neuron. *Neurology (Minneap.)* **19**, 378—393 (1969)
- Brooke, M. H., Engel, W. K.: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types 3. Myotonias, myasthenia gravis and hypokalemic periodic paralysis. *Neurology (Minneap.)* **19**, 469—477 (1969)
- Brooke, M. H., Engel, W. K.: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types 4. Children's biopsies. *Neurology (Minneap.)* **19**, 591—605 (1969)
- Brooke, M. H., Kaplan, H.: Muscle pathology in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and polymyositis — a histochemical study. *Arch. Pathol.* **94**, 101—118 (1972)
- Bundschu, H. D., Suchenwirth, R., Dürr, F.: Enzymhistologische Befunde an der Skelettmuskulatur des Menschen, II. Muskelschwund bei Niereninsuffizienz. *Klin. Wschr.* **48**, 1389—1397 (1970)
- Bundschu, H. D., Suchenwirth, R.: Primäre und sekundäre Myopathien aus enzymhistologischer Sicht. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **41**, 419—449 (1973)
- Dahl, D. S., Klutzow, F. W.: Congenital rod disease. Further evidence of innervational abnormalities as the basis for the clinicopatologic features. *J. Neurol. Sci.* **23**, 371—385 (1974)
- Dubowitz, V., Pearce, A. G.: A comparative histochemical study of oxidative enzyme and phosphorylase activity in skeletal muscle. *Histochemie* **2**, 105—117 (1960)
- Dubowitz, V., Brooke, M. H.: *Muscle biopsy: a modern approach*. W. B. Saunders Company Ltd. (1973)
- Edström, L.: Selective changes in the sizes of red and white muscle fibres in upper motor lesions and parkinsonism. *J. Neurol. Sci.* **11**, 537—550 (1970)
- Engel, W. K.: Histochemistry of neuromuscular disease — significance of muscle fiber types. "Neuromuscular diseases". In: *Proceedings of the VIII International Congress of Neurology*, Vienna, 1965. *Amsterdam: Excerpta medica* **2**, 67—101 (1965)
- Engel, W. K., Brooke, M. H., Nelson, P. G.: Histochemical studies of denervated or tenotomized cat muscle: illustrating difficulties in relating experimental animal conditions to human neuromuscular diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **138**, 160—185 (1966)
- Engel, W. K., Gold, G. N., Karpati, G.: Type I fiber hypotrophy and central nuclei — a rare congenital muscle abnormality with a possible experimental model. *Arch. Neurol.* **18**, 435—444 (1968)
- Fenichel, G. M., Washington, M. D.: Cerebral influence on muscle fiber typing. The effect of foetal immobilisation. *Arch. Neurol.* **20**, 644—649 (1969)
- Grützner, P.: *Zur Anatomie und Physiologie der quergestreiften Muskeln*. *Recueil Zoologique Suisse* **1**, 665 (1884)
- Heene, R.: Fasertypen des Skelettmuskels. *Nervenarzt* **43**, 323—326 (1972)
- Hudson, P., Barwick, D.: Myopathy in chronic renal failure. *Excerpta Medica, International Congress series* **334**, 172 (1974) Abstr.

- Jennekens, F. G. I., Tomlinson, B. E., Walton, J. N.: The size of the two main histochemical fibre types in five limb muscles in man — An autopsy study. *J. Neurol. Sci.* **13**, 281—292 (1971 a)
- Jennekens, F. G. I., Tomlinson, B. E., Walton, J. N.: Data on the distribution of fibre types in five human limb muscles — An autopsy study. *J. Neurol. Sci.* **14**, 245—257 (1971 b)
- Jennekens, F. G. I., Meijer, A. E., Bethlem, J., Wijngaarden, G. K.: Fibre hybrids in type groups — an investigation of human muscle biopsies. *J. Neurol. Sci.* **23**, 337—352 (1974)
- Jerusalem, F., Bischhausen, R.: Zur Technik der Muskelbiopsie. *Nervenarzt* **46**, 42—48 (1975)
- Johnson, M. A., Polgar, J., Weightman, D., Appleton, D.: Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles — An autopsy study. *J. Neurol. Sci.* **18**, 111—129 (1973 a)
- Johnson, M. A., Sideri, G., Weightman, D., Appleton, D.: A comparison of fibre size, fibre type constitution and spatial fibre type distribution in normal human muscle and in muscle from cases of spinal muscular atrophy and from other neuromuscular disorders. *J. Neurol. Sci.* **20**, 345—361 (1973 b)
- Kaerer, H. E., Ulrich, J., Jerusalem, F.: Late onset myopathy with central cores and initial features of the Eaton-Lambert syndrom. *Excerpta Medica. International Congress series* **334**, 178 (1974) Abstr.
- Kinoshita, M., Satoyoshi, E.: Type I fiber atrophy and nemaline bodies. *Arch. Neurol.* **31**, 423—425 (1974)
- Kinoshita, M., Satoyoshi, E., Kumagai, M.: Familial type I fiber atrophy. *J. Neurol.* **25**, 11—17 (1975)
- Klinghardt, G. W.: Histopathologische Besonderheiten der Myoneuropathie durch Chloro-chindiphosphat. *Naturwissenschaften* **55**, 136—137 (1968)
- Kölliker, A.: Einige Bemerkungen über die Endigungen der Hautnerven und den Bau der Muskeln. *Z. wiss. Zoologie* **8**, 311—325 (1857)
- Koski, L. C., Rifkin, D. H., Stephen, R. M.: Oxidative metabolism of skeletal muscle in steroid atrophy. *Arch. Neurol.* **31**, 407—410 (1974)
- Lütschg, J., Jerusalem, F., Ludin, H., Vassella, F., Mumenthaler, M.: Syndrome of continuous muscle fiber activity. In preparation
- Peter, J. B.: Skeletal muscle: diversity and mutability of its histochemical, electron microscopic, biochemical, and physiologic properties. In: *The striated muscle* (ed. by C. Pearson), pp. 1—18. Williams-Wilkins Company (1973)
- Polgar, J., Johnson, M. A., Weightman, D., Appleton, D.: Data on fibre size in thirty-six human muscles — An autopsy study. *J. Neurol. Sci.* **19**, 307—318 (1973)
- Ranvier, L.: *Leçons d'Anatomie générale sur les systèmes musculaires*. Paris: De La Haye 1880
- Romanul, F. C. A.: Enzymes in muscle: I. Histochemical studies of enzymes in individual fibers. *Arch. Neurol.* **11**, 355—368 (1964)
- Satoyoshi, E., Kinoshita, M.: Some aspects of thyrotoxic and steroid myopathy. In: *Muscle diseases. Proceedings of an International Congress. Milan, 1969* (eds. J. W. Walton, N. Canal, G. Scarlato), pp. 455—463. *Excerpta Medica* 1970
- Scarlato, G., Cornelio, F.: Essai d'interprétation des atrophies sélectives des fibres musculaires. In: *Actualités de pathologie neuro-musculaire — Advances in neuromuscular diseases. 2^e Journées internationales de Marseille, octobre 1970. Textes réunis par G. Serratrice et H. Roux* — Paris, Expansion scientifique française, 233—240 (1971)
- Schwartzman, R. J., Dimancescu, M. D.: Supra segmental influence on muscle fiber type in the rhesus monkey. *Neurology (Minneapolis)* **24**, 397—398 (1974) Abstr.
- Stein, J. M., Padykula, H. A.: Histochemical classification of individual skeletal muscle fibers of the rat. *Amer. J. Anat.* **110**, 103—123 (1962)
- Suchenwirth, R., D'Avis, W., Bundschu, H. D.: Enzymhistologische Befunde an der Skelettmuskulatur des Menschen. IV. Inaktivitätsatrophie. *Klin. Wschr.* **50**, 199—204 (1972)
- Warmolts, J. R., Peter, K., Lewis, R. J., Engel, W. K.: Type II muscle fiber atrophy (II-atrophy): an early systemic effect of cancer. *Neurology (Minneapolis)* **25**, 374 (1975) Abstr.

CURRICULUM VITAE

Ich bin am 4. Mai 1945 in Lugano geboren, habe die Primarschule in meinem Heimatort, Aranno, und die Mittelschule in Mailand und Lugano besucht. Im Sommer 1964 bestand ich die Maturitätsprüfung am Liceo cantonale von Lugano und begann anschliessend das medizinische Studium in Zürich, wo ich die ganze vorklinische und klinische Ausbildung absolvierte. Nach dem Staatsexamen (Mai 1971) war ich in der medizinischen Klinik des Bezirksspitals Locarno und in der kantonalen psychiatrischen Anstalt Mendrisio tätig.

Von April 1974 bis Ende 1975 war ich Assistenzarzt in der neurologischen Klinik des Kantonsspitals Zürich. Seit Anfang 1976 bin ich in der neurologischen Klinik des Kantonsspitals Lausanne tätig.
